1. Après avoir rappelé les principes immunologiques de la vaccination, précisez les difficultés rencontrées pour l'établissement d'un vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Introduction

Les connaissances médicales sur le système immunitaire humain ont permis l'élaboration de nombreux vaccins.

Le vaccin a un intérêt à l'échelle individuelle dans le but de protéger la personne contre la survenue d'une maladie grave. Il a aussi un rôle très important à l'échelle des populations :
les campagnes de vaccination sont très efficaces pour maîtriser la propagation de maladies infectieuses voire les éradiquer. C'est le cas de la variole, maladie virale très contagieuse, souvent mortelle, déclarée éradiquée en 1979.

Le VIH est responsable d'une réelle pandémie. Un vaccin contre le virus du VIH serait bienvenu.
Malgré les recherches de nombreuses équipes internationales, la mise au point de ce vaccin est très difficile.

Nous allons commencer par rappeler les principes immunologiques de la vaccination, puis nous expliquerons en quoi il est difficile de mettre au point un vaccin contre le VIH.

I. Les principes immunologiques de la vaccination

A. Définition de la vaccination
La vaccination correspond à l'introduction d'un agent immunogène dépourvu de toute pathogénicité dans un organisme en vue de l'immuniser contre cet antigène.
L'objectif est de déclencher une réaction immunitaire adaptative spécifiquement dirigée contre l'antigène introduit.
On provoque ainsi artificiellement mais activement une immunisation capable de protéger l'individu en cas de rencontre ultérieure avec l'agent pathogène.

B. Une mise en mémoire
Suite à la vaccination contre un antigène donné, une réaction immunitaire adaptative se met en place et ainsi, déclenche l'expansion clonale puis la différenciation de lymphocytes naïfs spécifiques de cet antigène.
Par conséquent, des cellules effectrices (plasmocytes et LTc) ainsi que les LT et LB mémoires sont produits.
C'est la réaction primaire.

Les lymphocytes mémoires ont une durée de vie longue de plusieurs années.
Lors de la rencontre avec l'antigène réellement pathogène, une réponse immunitaire très efficace se mettra en place.

C'est la réponse secondaire. En effet, les cellules mémoires se multiplient plus fortement et se différencient plus rapidement que les cellules naïves, en cellules effectrices.

La maladie ne se développera donc pas car l'antigène sera rapidement éliminé.

Il est à noter que la durée de vie des lymphocytes mémoires n'est souvent pas infinie, il est donc nécessaire de faire des rappels de vaccination pour maintenir un nombre de lymphocytes mémoires suffisants.

II. Des difficultés pour l'établissement d'un vaccin contre le virus du VIH

A. Un virus très pathogène difficile à atténuer

La difficulté principale dans la préparation d'un vaccin, est qu'il doit être immunogène tout en étant inoffensif. Si le vaccin correspond au microbe entier, il faut donc qu'il soit atténué ou mort.
Or, il est difficile de retirer totalement la pathogénicité du VIH tout en conservant son pouvoir immunogène. Utiliser le VIH entier pour faire le vaccin est donc impossible.

B. Un virus en perpétuelle mutation

On peut aussi produire un vaccin à partir d'une protéine immunogène stable de l'agent infectieux. Le virus du VIH est un rétrovirus doté de plusieurs protéines immunogènes exposées à sa surface, qui pourraient servir à l'élaboration d'un vaccin. Mais, ces protéines sont en constant changement au cours du temps car elles sont commandées par des gènes qui mutent beaucoup.
D'autres protéines du VIH sont stables mais elles sont situées à l'intérieur du virus. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour un vaccin, car elles sont inaccessibles aux anticorps.

Conclusion :

La vaccination permet la mise en mémoire d'un antigène grâce au déclenchement d'une réponse immunitaire primaire spécifique chez un individu. Elle le protège efficacement contre une rencontre ultérieure avec cet antigène.

Malheureusement, la mise au point d'un vaccin est un travail difficile, nécessitant de longues années de recherches et d'essais cliniques. Cette recherche est d'autant plus laborieuse pour lutter contre la propagation du virus VIH à cause principalement de sa variabilité antigénique et de sa forte pathogénéicité.

Actuellement, le meilleur moyen de lutter contre la propagation du VIH est l'utilisation du préservatif et le dépistage.

2. Une mutation de l'ADN conduit-elle systématiquement à une maladie génétique ? (Argumentez votre réponse)

Introduction

L'ADN est le support moléculaire des gènes d'un individu. L'ADN contient donc toutes les informations nécessaires au développement des caractères de l'individu.

La mutation est une modification de la séquence des nucléotides de l'ADN.

Même si la mutation est rare, nous pouvons nous interroger sur ses conséquences et par la suite nous demander si une mutation de l'ADN engendre systématiquement une maladie génétique.

Nous nous limiterons aux maladies à déterminisme génétique absolu. Ce sont des maladies dont l'unique origine est la présence d'un gène défectueux dans toutes les cellules de la personne. Ce gène code pour une protéine non fonctionnelle. Exemple : la mucoviscidose est due à la présence d'un allèle codant une protéine de transport d'ions altérée.

Nous allons commencer par définir les différents types de mutations et leurs conséquences sur les protéines. Enfin, nous verrons les conditions pour qu'une mutation conduise à une maladie génétique.

I. Les mutations de l'ADN

A. Les différentes mutations

Elle peut être étendue et correspondre au changement d'une portion de chromosomes, ou bien être ponctuelle et ne concerner qu'une paire de nucléotides.
On dénombre trois types de mutations :
La substitution est le remplacement de nucléotides par d'autres.
L'insertion est l'ajout de nucléotides.
La délétion est la perte de nucléotides.

B. Les conséquences possibles d'une mutation sur le phénotype

L'information génétique portée par l'ADN est utilisée dans les cellules pour la synthèse des protéines. Une modification de l'ADN peut donc entrainer une modification de la séquence en acides aminés de la protéine.
En fonction de la mutation, des conséquences différentes peuvent être observées :
- L'insertion et la délétion sont des mutations entrainant systématiquement une modification de la séquence en acides aminés. En effet, lors de la traduction de l'ARNm issu d'un gène, le ribosome est chargé de « lire » les nucléotides par triplets appelés codons et d'y associer un acide aminé correspondant selon le code génétique. Quand il y a eu insertion ou délétion sur le gène en question, l'ARNm va aussi être modifié. Il y aura alors décalage du cadre de lecture des ribosomes. Par conséquent, une protéine très différente et non fonctionnelle sera synthétisée. Ce phénotype altéré peut être à l'origine d'une maladie génétique.
- Suite à une substitution, on observe plusieurs conséquences sur le phénotype :

*Grâce à la redondance du code génétique, le ou les codons apparaissant sur l'ARNm peuvent coder pour le ou les mêmes acides aminés. Ainsi, aucune conséquence phénotypique ne sera observée puisque la protéine synthétisée sera identique. On parle de mutation par substitution silencieuse.

*Dans le cas où une substitution engendre le remplacement d'un acide aminé par un autre, on parle de substitution faux sens.
Si l'acide aminé a des propriétés physico-chimiques proches de l'acide aminé initial, la protéine restera fonctionnelle.
En revanche, quand la substitution engendre la modification d'un acide aminé par un autre assez différent, la protéine synthétisée aura des fonctionnalités altérées.

*Enfin, quand la substitution engendre l'apparition d'un codon-stop dans la séquence d'ARNm, la protéine sera tronquée et donc non fonctionnelle. On parle de substitution non-sens.

Or, pour qu'une mutation conduise à une maladie génétique, il faut en premier lieu qu'elle entraîne la synthèse d'une protéine non fonctionnelle. Comme on vient de le voir, elle ne provoque pas systématiquement la synthèse d'une protéine non fonctionnelle.
D'autres arguments s'ajoutent à celui-ci montrant qu'une mutation ne conduit pas systématiquement à une maladie génétique.

II. Les conditions pour qu'une mutation rendant la protéine non fonctionnelle conduise à une maladie génétique

A. Mutation germinale
Les cellules germinales sont les cellules subissant la méiose et aboutissant aux gamètes.
Une mutation sur une de ces cellules peut être transmise à la descendance et ainsi se retrouver dans toutes les cellules du descendant. Dans ce cas, la mutation pourra aboutir à une maladie génétique.

Si la mutation apparaît dans une cellule somatique, elle ne sera pas transmise à la descendance et ne sera présente que sur certaines cellules de l'individu. Dans ce cas, elle n'aboutira pas à une maladie génétique.

B. Mutation sur une partie codante de l'ADN
L'ADN est composé de parties codantes et non codantes. Les zones codantes correspondent à des gènes. La mutation, pour aboutir à une maladie génétique doit donc aussi se trouver sur une zone codante.

C. *Mutation dominante ou récessive*
Le gène muté transmis à la descendance, correspond à un nouvel allèle. Pour qu'une maladie génétique apparaisse, il faut que cet allèle s'exprime chez l'individu qui l'a reçu.

Si l'allèle est dominant, il s'exprimera à partir du moment où le descendant l'a reçu d'au moins un de ses parents. Si l'allèle est récessif, le descendant l'exprimera, s'il l'a reçu de ses deux parents. Dans ce dernier cas, on remarque qu'une mutation, bien que germinale et aboutissant à une protéine non fonctionnelle, ne fait pas apparaître obligatoirement une maladie génétique.

Conclusion
Pour qu'une mutation conduise à une maladie génétique, plusieurs conditions doivent être remplies. En effet, il faut qu'elle altère la fonction d'une protéine, qu'elle soit présente sur une partie codante de l'ADN, qu'elle apparaisse sur une cellule germinale, et qu'elle soit exprimée.

On peut donc affirmer que non, une mutation ne conduit pas systématiquement à une maladie génétique.

Nous savons de plus que les mutations ont un rôle important dans l'évolution des espèces, en apportant certains avantages sélectifs. Les mutations n'apportent donc pas que des inconvénients.